

# ЛЕКЦИИ

Г.Г. Воронов

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Патология органов гепатобилиарной системы с точки зрения вариантов клинического течения весьма разнообразна. В связи с этим при проведении фармакологической коррекции печеночной патологии приходится назначать достаточно большое количество лекарственных препаратов с этиопатогенетических, симптоматических или профилактических соображений. При этом, однако, не следует забывать о том, что среди множества «функциональных обязанностей», которые выполняет печень в организме, очень ярко выделяется ее участие в процессах биотрансформации эндогенных и экзогенных (ксенобиотики, включая и лекарства) субстратов. И такая мощная субстратная нагрузка на пораженный орган, особенно со стороны лекарственных средств, может иметь различные последствия: это или изменение фармакокинетики и фармакодинамики препаратов (кумуляция, образование токсических метаболитов, развитие толерантности и др.), или усугубление уже имеющейся функциональной недостаточности гепатоцитов.

Поэтому, при проведении фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной системы следует проявлять осторожность и учитывать индивидуальные особенности организма, самой патологии и лекарственного препарата.

Как уже было сказано, при патологии органов гепатобилиарной системы применяется широкий арсенал лекарственных средств (ЛС). Их можно разделить на следующие группы:

### 1. ЛС, применяемые при заболеваниях желчного пузыря и желчных протоков:

- симптоматические средства
- антибактериальные средства
- желчегонные средства

- средства для профилактики и лечения холелитиаза
- средства для повышения общей резистентности организма

### 2. ЛС, применяемые при заболеваниях печени:

- противовирусные препараты
- иммунодепрессанты
- иммуномодуляторы
- препараты для проведения метаболической терапии
- средства для проведения инфузионной терапии
- средства для лечения алкогольных поражений печени
- средства, угнетающие синтез соединительной ткани

## Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях желчного пузыря и желчных протоков

### Симптоматические средства

К данной группе ЛС относятся препараты, способствующие устранению или уменьшению таких проявлений патологии желчного пузыря и желчных протоков как болевой синдром (в правом подреберье), а также тошноты и рвоты. Для этих целей используют препараты следующих фармакологических групп:

1). **М-холинолитики:** неселективные (атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, метацин) и селективные (гастроцепин).

В данном случае используется спазмолитическая активность неселективных средств, а также их способность оказывать противорвотное действие. Следует помнить о том, что препараты данной группы оказывают угнетающее действие на внешнесекреторную активность поджелудочной железы, угнетают кислотность и образование ферментов желудочного сока. Неселективная блокада М-ХРС сопровождается рядом побочных эффектов: сухость во рту, мидриаз, диплопия, повышение внутриглазного давления, расстройства мочеиспускания. Метацин вызывает меньше побочных эффектов (он не

проникает через ГЭБ). При наличии противопоказаний (глаукома, аденома предстательной железы) и плохой переносимости лучше использовать селективные М-холинолитики - гастропин (пирензипин), который практически лишен вышеуказанных побочных эффектов.

2). **Миотропные спазмолитики.** Они используются для купирования болей, обусловленных спазмом гладкомышечных элементов желчного пузыря и протоков. Для этих целей применяются папаверина гидрохлорид (алкалоид опия изохинолинового ряда) и дротаверин (но-шпа). Данные средства не влияют на секреторную функцию поджелудочной железы и желудка.

3). **Аналгетики.** Используются парентерально при упорных, сильных болях. Для этих целей применяют аналгетики ненаркотического ряда: аналгин, баралгин и др. При их слабой эффективности назначают опиоидные средства, лишенные способности повышать тонус сфинктера Одди, что препятствует оттоку панкреатического сока и желчи: промедол, дипидолор.

Некупирующиеся боли требуют присоединения к опиоидам нейролептиков - дроперидола (капельно на глюкозе) или осуществления паранефральной новокаиновой блокады.

4). **Противорвотные средства.** Следует выделить следующие препараты:

- метоклопрамид (реглан, церукал) - блокатор допаминовых рецепторов пусковой зоны рвотного центра; параллельно оказывает регулирующее действие на тонус гладкой мускулатуры желчных путей;
- тиетилперазин (торекан) - дополнительно способен блокировать и холинэргические рецепторы;

Следует отметить, что тактика применения М-холинолитиков и миотропных спазмолитиков зависит от типа дискинезии желчного пузыря. Так, указанные средства в основном эффективны при гипертоническом типе дискинезии (интенсивные боли в правом подреберье с типичной иррадиацией на фоне погрешностей в еде (обильный прием пищи) и при психоэмоциональных перегрузках). При гипотонической форме дискинезии

(тупые, ноющие боли, ощущение тяжести в правом подреберье) данные средства противопоказаны. В этом случае целесообразно применение холекинетиков (о них будет сказано ниже). Возможно совместное (последовательное) применение холеспазмолитиков и холекинетиков при сочетании гипотонии желчного пузыря с повышенным тонусом сфинктера Одди.

Необходимо помнить, что холекинетики противопоказаны при калькулезном холецистите и при подозрении на наличие камней в желчевыводящих путях.

#### **Антибактериальные средства**

Многочисленные исследования, посвященные изучению роли микробного фактора в этиологии хронического некалькулезного холецистита показали, что микробное воспаление развивается в том случае, если проникновение патогенной микрофлоры в желчный пузырь происходит на фоне застоя желчи, дистрофических процессов в слизистой желчного пузыря нейрогенного характера и локальной иммунодепрессии. Микроорганизмы в желчный пузырь могут проникать гематогенным и лимфогенным (нисходящий) путем и из ЖКТ (восходящий путь). В первом случае виновником микробного воспаления является чаще всего стрептококк и стафилококк, во втором случае - кишечная палочка и энтерококк. Реже высевается протей, брюшно- и паратифозные палочки и дрожжевые грибы. Не исключается роль вирусов гепатита А, В, С, Е, D (дельта). Имеет место и паразитарная инвазия (описторхоз, лямблиоз).

Антимикробные средства назначаются в том случае, если клинические и лабораторные данные подтверждают активность воспалительного процесса и дают основание заподозрить его микробное происхождение.

**Клинико-фармакологические требования к антимикробным средствам** для лечения инфекции гепатобилиарной системы заключаются в следующем:

1. Элиминация из организма препаратов должна осуществляться в основном через желчь, что создает условия для создания в желчном пузыре и протоках их терапевтических концентраций.

2. Желательно чтобы препараты оказывали воздействие на микроорганизмы не только находящиеся в желчи, но и в кишечнике (отсюда инфекция может распространяться).

3. Препараты не должны подвергаться биотрансформации в печени или этот процесс должен быть минимальным.

4. Препараты не должны обладать гепатотоксичностью.

5. Препараты должны иметь широкий спектр антимикробного действия и обладать устойчивостью к бета-лактамазам.

Фармакокинетические особенности многих антимикробных средств через призму данной проблемы позволяют разделить их на несколько групп:

**а/ Препараты, накапливающиеся в желчи в очень высоких концентрациях:**

- ампициллин - полусинтетический бета-лактамный антибиотик, проникающий в желчные пути даже при их закупорке и холестазе и оказывающий влияние на грамотрицательные и грамположительные микробы;

- оксациллин - полусинтетик бета-лактамного строения, оказывает преимущественное влияние на грамположительные микроорганизмы;

- ампиокс - комбинированный (ампициллин+оксациллин) бактерицидный препарат;

- рифампицин - полусинтетический бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, экскретируется в основном через желчь в неизмененном виде, не разрушается пенициллиназой; в отличие от ампициллина не способен проникать в желчные протоки при застойных процессах в них;

- эритромицин - макролидный бактериостатический антибиотик, слабо влияющий на грамотрицательные микробы (азалиды - сумамед в желчь проникают хуже); при применении макролидов возможна гепатотоксичность;

- линкомицин - бактериостатический препарат, оказывающий в основном влияние на грамположительную микрофлору, в том числе продуцирующую пенициллиназу.

**б/ Препараты, накапливающиеся в желчи в достаточных концентрациях:**

- пенициллины: бензилпенициллин, фен-

ноксиметилпенициллин;

- тетрациклины. метациклин и доксициклин (полусинтетические);

- цефалоспорины:

1 поколения (цефалоридин, цефазолин, цефалотин) - оказывают влияние на стафилококки, стрептококки, кишечную палочку, протей;

2 поколения (цефалексин, цефуроксим, цефамандол) - угнетают резистентные к препаратам 1 поколения кишечные палочки и энтеробактерии;

3 поколения (цефотаксим - клафоран) - подавляют кроме перечисленных еще сальмонеллы и шигеллы.

- хинолоны - абактал (пемфлоксацин), таривид (офлоксацин), ципробай (ципрофлоксацин) назначаются при тяжело протекающей инфекции; оказывают бактерицидный эффект;

- нитрофураны - синтетические антибактериальные средства (фурадонин, фуразолидон) влияют на грамположительные и грамотрицательные бактерии и способны подавлять патогенную флору в ЖКТ; угнетают жизнедеятельность лямблий;

- оксихинолины - нитроксолин (5-НОК) - препарат широкого спектра действия, оказывает бактерицидный и бактериостатический эффекты;

- налидиксовая кислота (невиграмон, неграм) - препарат похож на нитроксолин;

- хлорофиллипт - препарат содержит смесь хлорофиллов из листа эвкалипта, обладает широким спектром активности и устойчивостью к бета-лактамазе, применяется в виде 1 % спиртового раствора.

**в/ Препараты, слабо проникающие в желчь:**

- стрептомицин, ристомин, левомецитин.

### Желчегонные средства

Желчегонные средства разделяются на следующие группы:

**1). Холеретики** - истинные желчегонные средства.

Наиболее главный механизм их лечебного действия заключается в следующем:

- стимуляция секреторной функции парен-

химии печени, приводящая к усилению секреции желчи;

- повышение осмотического градиента между желчью и кровью, что обуславливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов;
- увеличение тока желчи по желчным протокам, что приводит к предупреждению восхождения инфекции и уменьшению воспалительного процесса;
- увеличение в желчи холатов, что уменьшает возможность выпадения холестерина желчи в осадок.

Холеретики разделяются на:

**а/ препараты, содержащие желчные кислоты** (они в большей степени увеличивают объем желчи):

- хологон (дегидрохоловая кислота);
- дехолин (натриевая соль дегидрохоловой кислоты);
- мексаза (комбинированный препарат: бромелин, панкреатин, дегидрохоловая кислота, оксихинолин; оптимизирует кишечное пищеварение, оказывает желчегонное и антисептическое действие)

**б/ препараты, содержащие желчь животных** (они в большей степени повышают содержание холатов):

- аллохол (комбинированный препарат: сухая желчь, экстракт чеснока и крапивы, активированный уголь);
- холензим (комбинированный препарат: сухая желчь, высушенные поджелудочная железа и слизистая тонкого кишечника; имеет в своем составе пищеварительные ферменты, оказывает желчегонное и спазмолитическое действие);
- дигестал и фестал (комбинированные препараты: содержат панкреатические ферменты, гемицеллюлозу и экстракт желчи);
- лиобил - препарат лиофилизированной бычьей желчи;

**в/ синтетические холеретики:**

- никодин (дополнительно обладает противовоспалительным и антимикробным действием за счет присутствия формальдегида в составе молекулы);
- циквалон - производное циклогексанола;
- оксафенамид - производное салициловой кислоты, увеличивает объем желчи за счет

гидрохолеретического действия, при этом снижается вязкость желчи; уменьшается уровень холестерина и билирубина в крови;

- холестил - препарат, содержащий в своем составе химическое соединение гимекромон, обладающее спазмолитическим и холеретическим эффектами.

**г/ растительные холеретики:** эта группа ЛС весьма разнообразна и достаточно многочисленна; механизм холеретического действия обусловлен наличием в их составе эфирных масел, смолистых соединений, флавонов, фитостероинов, витаминов и других соединений. Применяются следующие препараты:

- отвары, из цветков бессмертника, кукурузных рылец, петрушки, плодов барбариса, тмина, корня цикория;
- настои: из листьев мяты перечной, одуванчика, вахты трехлистной, травы чистотела;
- моно-экстракты: фламин (бессмертник), холосас (шиповник), танацехол (пижма);
- комплексные препараты:
  - холагол (корень куркумы, эмодин из крушины, магния салицилат, эфирные масла, спирт, оливковое масло) в виде раствора;
  - олиметин (мята перечная, масло терпентинное очищенное, масло айрное и оливковое, сера очищенная) в виде капсул;
  - холафлус (листья шпината, плоды чертополоха, трава чистотела, трава тысячелистника, корень солодки, корневище ревеня, корень и трава одуванчика, алоэ, корневище и масло куркумы, трава ревухи) в виде порошка. Препарат обладает комплексным действием: желчегонное и спазмолитическое, стимуляция желудочной и панкреатической секреции, оптимизация внутрикишечного пищеварения, послабляющий эффект;

- полифитохол - сумма экстрактов из цветков бессмертника и пижмы, листа мяты и крапивы, корня солодки и плодов шиповника.

Все препараты из группы растительных холеретиков кроме специфического холеретического действия обладают также противомикробным, противовоспа-

лительным, холеспазмолитическим и холекинетическим эффектами.

**д/ гидрохолеретики:** к препаратам этой группы относят в основном минеральные воды «Ессентуки» (№ 17 и 4) «Арзни», «Нафтуся», «Славянская» и др., которые увеличивают количество желчи за счет водного компонента, ограничения обратного всасывания воды и электролитов в желчном пузыре и протоках и повышения коллоидной устойчивости желчи. Это зависит от содержания в воде анионов  $\text{SO}_4^{2-}$ , связанных с катионами натрия (желчегонное действие), и магния (холекинетическое действие).

**2). Холекинетики** - препараты, стимулирующие желчевыделение.

Препараты данной группы в зависимости от механизма действия разделяются на следующие подгруппы:

**а/ холецистокинетики** - препараты, оказывающие раздражающее действие на слизистую оболочку 12-перстной кишки, что сопровождается выделением холецистокинина, который в свою очередь стимулирует сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. Таким действием обладают яичный желток, ксилит, сорбит, магния сульфат, берберин (алкалоид листьев барбариса), настойка листьев барбариса, отвар пижмы, подсолнечное, оливковое и облепиховое масла.

**б/ холеспазмолитики** - препараты, вызывающие расслабление гладкой мускулатуры желчных протоков. К этой группе относятся холинолитики (атропин, платифиллин, метацин, экстракт белладонны) и миотропные спазмолитики (папаверина гидрохлорид и дротаверин (но-шпа))

Выбор желчегонного средства для проведения рациональной фармакотерапии осуществляется в зависимости от фазы (обострение или ремиссия) патологического процесса (например, хронический холецистит) и сопутствующего типа дискинезии (гипо- или гипертонического):

- гипотоническая дискинезия - холецистокинетики;
- гипертоническая дискинезия - холеспазмолитики;
- хронические воспалительные заболевания (холецистит, холецистогепатит, холан-

гит) в стадии ремиссии - холеретики, содержащие желчь, растительные холеретики, оксафенамид;

- повышенная литогенность желчи - истинные холеретики, холецистокинетики.

### **Средства для профилактики и лечения**

#### **холелитиаза**

Профилактика холелитиаза с помощью медикаментозных средств по существу заключается в проведении коррекции нарушений липидного и, прежде всего, холестерина обмена, поскольку установлено, что около 70% всех камней желчного пузыря состоят из холестерина. Для целей коррекции служат лекарственные препараты, способствующие нормализации функции липидтранспортной системы крови - гиполипидемические средства. Наиболее часто в качестве гиполипидемических средств в этой ситуации применяются следующие группы препаратов:

1. Группа статинов: ловастатин (мевакор), правастатин (правазин, липревил), симvastатин (денан, зокор), флуvastатин (лескол), аторvastатин, цериvastатин.

2. Никотиновая кислота и ее аналоги: ниацин, никалекс, аципимокс (ольбетам).

3. Пробукол (лурзель, фенбутол).

4. Препараты эссенциальных фосфолипидов (липостабил).

5. Витаминные комплексы (витамин Е, С и бета-каротин).

Для медикаментозного растворения уже образовавшихся холестериновых камней широко используются хенодезоксихолевая (ХДХК) и урсodeзоксихолевая (УДХК) кислоты. Оптимальное проведение данного мероприятия зависит от соблюдения ряда условий и требований:

- камни должны быть чисто холестериновыми;
- их размер не должен превышать 15-20 мм;
- функция желчного пузыря должна быть полностью сохранена;
- наполненность желчного пузыря камнями не должна превышать 50%;
- пузырный проток должен быть проходимым;
- общий желчный проток и желчные протоки должны быть свободными от камней;

- необходимо избегать применения фибратов (клофибрат), секвестрантов (холестирамин), эстрогенов и антацидов - способны усиливать холелитиаз;

- чем больший срок существования камней (более 2-3 лет), тем меньше успех - повышена степень минерализации.

Механизм лечебного действия ХДХК (хенофалк) и УДХК (урсофалк) заключается в следующем:

а/ угнетение всасывания холестерина в кишечнике;

б/ торможение синтеза холестерина в печени (блокада фермента ГМГ-КоА-редуктазы), что снижает поступление холестерина в желчь, а это создает условия для удержания данного количества холестерина с помощью мицелл во взвешенном состоянии - препятствие к образованию новых камней;

в/ образование препаратами с холестерином жидких кристаллов - растворение желчных камней.

Методика применения данных препаратов хорошо описана во многих руководствах и монографиях, в частности в «Руководстве» А.Н.Окорокова. Лечение, как правило, продолжительное - от 3-6 месяцев до 2-3 лет. Статистика свидетельствует, что полное растворение камней наблюдается в 50% случаев, в 30% - частичное. В некоторых случаях процент полного растворения достигает 70. Клиническая практика утверждает, что эффективность и безопасность урсофалка по сравнению с хенофалком выше.

### **Средства для повышения общей резистентности организма**

Многочисленные клинические наблюдения подтверждают наличие угнетения клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты организма при хроническом холецистите, особенно в сочетании с хронически протекающими гастритом с секреторной недостаточностью, колитом, панкреатитом, гепатитом. Особенно явно снижается содержание в сыворотке крови иммуноглобулина А, играющего важную роль в патологии пищеварительных органов. Следует так-

же отметить и тот факт, что антибиотикотерапия может значительно усугубить данные изменения.

В этой связи после предварительного изучения иммунного статуса пациента целесообразно использование иммуномодулирующих препаратов. Для этих целей применяются следующие фармакологические средства:

- синтетические препараты: левамизол (декарис) - стимулирует фагоцитоз, функцию Т- и В-лимфоцитов;
- препараты тимуса: Т-активин, тимоптин, тималин - стимулируют функции (в основном) Т-лимфоцитов;
- препараты из костного мозга свиней и телят: миелопид - стимулирует Т- и В-лимфоциты;
- дрожжевые экстракты: натрия нуклеинат - стимулирует Т- и В-лимфоциты, фагоцитоз, факторы неспецифической резистентности.

В качестве средств, усиливающих неспецифическую резистентность организма, широко используют адаптогены: сапарал, экстракт элеутерококка, настойка женьшеня, китайского лимонника, пантокрин и др.

Для нормализации функции вегетативной нервной системы, нарушения которой являются одним из патогенетических звеньев билиарной патологии, имеет смысл применение и таких групп лекарственных препаратов как седативные средства, транквилизаторы и антидепрессанты.

### **Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях печени**

В этиологии болезней печени, таких как острый и хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, существенную роль играют вирусы. Большинство случаев вирусного гепатита обусловлено пятью вирусами: гепатита А, В, С, Д и Е. Предполагают существование вируса гепатита F (фульминантный гепатит), а в 1995 году был клонирован и охарактеризован вирус гепатита G. Эпидемиология этих вирусов пока еще мало изучена. Наибольшее значение в терапевтиче-

ской практике имеют вирусы гепатита В, С и Д которые нередко вызывают развитие хронического гепатита с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

В патогенезе «люпоидного» гепатита имеют место аутоиммунные процессы, а хроническое злоупотребление алкоголем (80 г/сут в течение 5-8 лет) приводит к развитию хронического алкогольного поражения печени, протекающего по варианту стеатоза, фиброза, алкогольного гепатита, цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

Причинами хронического поражения печени могут быть ряд лекарственных средств (салицилаты, тетрациклины, метотрексат, фторотан, изониазид, парацетамол и др.), химических соединений (СС14, тринитротолуол и др.) и наследственные метаболические дефекты: накопление меди (болезнь Вильсона-Коновалова) и железа (гемохроматоз).

В этой связи, а также с учетом особенностей патогенеза того или иного типа поражения печени, используются различные медикаментозные возможности.

#### **Противовирусные препараты**

Противовирусное лечение по своей сути является этиотропным и обычно оказывает влияние на фазу репликации вируса. В конечном итоге это предупреждает развитие и интегративной фазы, при которой фрагмент вируса интегрируется с ДНК гепатоцита с последующим образованием специфических серологических маркеров репликации вирусных частиц: например, HBsAg и др.

Для подавления фазы репликации вирусов применяют следующие препараты.

#### ***Интерфероны***

Это особые низкомолекулярные белки, для которых характерны следующие фармакологические эффекты: противовирусный, антипролиферативный и иммуномодулирующий. Интерфероны являются основными средствами для лечения гепатитов, на фоне которого снижается смертность больных, степень интоксикации, активность аминотрансфераз и наблюдается исчезновение маркеров вирусной инфекции.

Препараты интерферонов по составу делятся на  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ -интерфероны. Наибольшее практическое применение получили  $\alpha$ -интерфероны.

По времени создания интерфероны делятся на:

#### ***а/ препараты 1-го поколения:***

- человеческий лейкоцитарный – эгиферон;
- человеческий фибробластный ( $\beta$ ) – ферон;
- человеческий лимфобластный – велферон.

#### ***б/ препараты 2-го поколения:***

- человеческий рекомбинантный: бирофор, инрек, интрон, роферон, реаферон (получены с помощью клонирования гена  $\alpha$ -интерферона в клетках кишечной палочки и дрожжей).

Анализ результатов клинического применения  $\alpha$ -интерферонов (ИФН) показал их эффективность всего у трети больных хроническим вирусным гепатитом. Тем не менее,  $\alpha$ -ИФН являются практически единственным эффективным средством лечения хронического гепатита С.

Недостатками терапии  $\alpha$ -ИФН являются:

- а) появление рецидивов вирусной инфекции (возобновление репликации вируса) после прекращения лечения, что связывают с образованием в организме антител к  $\alpha$ -ИФН в период от 1 до 8 мес от начала терапии;
- б) возникновение побочных эффектов:
  - гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, недомогание и др.) - они сохраняются в течение нескольких первых недель и месяцев;
  - угнетение костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения);
  - аутоиммунные нарушения.

К сожалению, у конкретного больного предсказать эффект терапии с помощью  $\alpha$ -ИФН и возможность появления побочных эффектов невозможно.

#### ***Интерлейкины***

Они являются медиаторами и модуляторами иммунных реакций. Из 12 типов выделенных интерлейкинов (ИЛ) для лечения хронической вирусной инфекции печени используется лишь ИЛ-2. Он продуцируется в основном Т-лимфоцитами

(хелперами) и является основным индуктором  $\gamma$ -ИФН. Эффективность препарата невысокая.

### ***Аденин-арабинозид***

Видабин - тормозит репликацию вируса, снижает активность ДНК-полимеразы. Эффективность низкая. Характерны побочные эффекты: нейромииопатия, пирогенные реакции.

### ***Другие препараты***

Определенные надежды в лечении хронических вирусных гепатитов связываются с препаратом рибавирин (рибадил, виразол) и ламивудин (аналог зидовудина) – синтетические противовирусные средства нуклеозидного строения. Кроме того, надежды возлагаются и на новый класс противовирусных препаратов - индукторы интерферона.

Индукторы ИФН представляют собой разнородную группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных стимулировать образование ИФН:

#### **а/синтетические соединения:**

- низкомолекулярные: флуорены (амиксин), азотные основания (циклофен);
- полимеры: полудан и др.

#### **б/ природные соединения:**

- низкомолекулярные: полифенолы (рагосин, гозамидон и др.);
- полимеры: двуспиральные РНК (ларифан, ридостин).

Важнейшим свойством индукторов ИФН является их универсально широкий диапазон противовирусной активности. В недалеком будущем данные препараты найдут достойное применение в лечении вирусных гепатитов. Пока же они применяются в основном для местного лечения герпетических поражений глаз, слизистых оболочек, гриппа, риновирусной инфекции и др.

### **Иммунодепрессанты**

Выделяют следующие группы препаратов:

#### ***Гормональные средства***

Использование глюкокортикоидных средств (ГКС) для лечения хронической печеночной патологии связано со многими проблемами.

Среди положительных эффектов

ГКС, используемых в этих случаях, следует выделить следующие:

а/ снижение образования иммунных комплексов;

б/ противовоспалительное действие;

в/ анаболический эффект.

Однако имеются и отрицательные последствия применения ГКС при лечении заболеваний печени, особенно вирусного происхождения - индукция репликации вируса гепатита В и подавление функции макрофагов, что задерживает элиминацию вируса из организма. В этой связи ГКС обычно назначают лишь при тяжелом клиническом течении патологического процесса с резким изменением функциональных проб и активности ферментов. Доза преднизолона, например, в начале лечения не превышает 20-30 мг/сут, затем ее постепенно снижают через 3-4 недели. При применении ГКС возможны и другие побочные эффекты: повышение АД, кушингоид, гипергликемия, стероидные язвы, остеопороз и др.

В последнее время, учитывая вышесказанное, для лечения заболеваний печени рекомендуют комбинировать ГКС с противовирусными препаратами.

#### ***Негормональные средства***

Из препаратов данной группы чаще всего используются азатиоприн (иммуран) и делагил (хингамин). Цитостатики способны подавлять иммунологический процесс, образование антител (и аутоантител), вызывают противовоспалительный эффект.

Учитывая низкую эффективность цитостатиков при монотерапии, их чаще применяют совместно с ГКС (преднизолоном). Кроме того, для цитостатиков характерны и ряд побочных эффектов: цитопения, обострение очагов инфекции, угнетение функции половых желез, гепатотоксичность (для азатиоприна) и диспепсия, кожные реакции, лейкопения, пигментный ретинит (для делагила). Цитостатики также могут индуцировать репликацию вируса.

#### **Иммуномодуляторы**

Препараты данной группы оказывают стимулирующее и нормализующее влияние на иммунную систему, усилива-



от клеточный иммунитет, устраняют эффект иммунной системы у больного хроническим активным гепатитом в ответ на вирус гепатита В и, таким образом, способствуют элиминации вируса.

Применяют следующие препараты:

- Д-пеницилламин (купренип) - оказывает коллагенингибирующее действие (в случае раннего фиброза), увеличивает количество Т-супрессоров, блокирует аутоиммунные реакции
- Натрия нуклеинат - обладает мягким иммунномодулирующим действием
- Препараты вилочковой железы: тималин, тимоген, Т-активин - увеличивают главным образом количество Т-лимфоцитов, улучшают функцию макрофагов, повышают функцию Т-супрессоров.

#### Средства для проведения метаболической терапии

В лечении заболеваний печени определенное место занимают средства метаболической терапии. Они оказывают положительное влияние на функциональное состояние гепатоцитов. Средства для проведения метаболической терапии имеют еще одно название - гепатопротекторы. В последнее время сам термин и идеология проведения гепатопротективных мероприятий оказались под сомнением в связи с их малой клинической эффективностью, а также с тем, что гепатопротекторы при активном воспалительном процессе в печени могут ухудшить ее состояние и усилить холестаз. Тем не менее, препараты данной группы весьма широко применяются при патологии печени.

Общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. В какой-то степени может претендовать на универсальность классификация, разработанная Венгеровским А.И. и Саратиковым А.С. (1987). В ней выделяют следующие группы препаратов:

1). Антиоксиданты: лечебный эффект связан с ослаблением прооксидантного действия гепатотропных ядов, во многом определяющего патогенез их повреждающего действия на печень

- витамин Е (α-токоферола ацетат);
- препараты печени: сирепар, витогепат;

- растительные флавоноиды: силибор, силимарин (легалон, карсил), флакозид - флавоноидный гликозид амурского бархата и бархата Лавалея, катерген (цианиданол) - экстракт индийской акации;
- полифенольные комплексы зубчатки поздней, яблони ягодной, скабиозы вечнозеленой;
- желчегонные средства: сухой экстракт шиповника, холосас, фламин;
- комплексные средства: лив-52;

2). Ингибиторы микросомальных ферментов печени: их терапевтическое действие обусловлено уменьшением образования токсичных метаболитов гепатотропных ядов и ослаблением их повреждающего действия на печень:

- дитиокарб;
- метирапона тартрат;
- пиперонилбутоксид.

#### 3) Препараты, восстанавливающие целостность мембран гепатоцитов:

- эссенциале - препарат, который представляет из себя фосфатидилхолин, богатый ненасыщенными «эссенциальными» жирными кислотами. Он непосредственно включается в фосфолипидную структуру мембран гепатоцитов и восстанавливает их целостность

#### 4) Стимуляторы метаболических процессов:

- витаминные препараты - кальция пангамат, липоевая кислота, липамид, оротовая кислота, витамин Е
- коферменты: кокарбоксилаза, пиридоксаль-5-фосфат
- нуклеозиды: фосфаден, рибоксин
- аминокислоты: гептрал (адеметионин) - активным веществом является 5-аденозил-1-метионин, представляющий собой активный донатор метильных группировок и предшественник тиоловых соединений. Применяется препарат в таблетках и для инъекций (сухое лиофилизированное вещество).

#### Средства для проведения инфузионной терапии

Показаниями для проведения внутривенных инфузий с дезинтоксикационной целью являются: гепатоцеллюлярная недостаточность, выраженный холестатический синдром и прекоматозное состояние.

Для этого используют: растворы гемодеза, глюкозы, альбумина, полиамина и др. Показано капельное введение изотонического раствора хлорида натрия, раствора Рингера.

#### **Средства для лечения алкогольных поражений печени**

Для этих целей используют следующие мероприятия:

- полное прекращение употребления алкоголя;
- лечебное питание (стол №5);
- поливитаминные и коферментные средства;
- эссенциале;
- легалон, катерген;
- метадоксил (метадоксин) - пиридоксаль-пирролидон-карбоксилат - ускоряет выведение алкоголя и ацетальдегида из организма, активируя ферменты, участвующие в его метаболизме; тормозит образование коллагена и фибронектина (профилактика цирроза), снижает патологическое влечение к алкоголю, обладает антиоксидантным и гилолипидемическим действием.
- гептрал;

#### **Средства, угнетающие синтез соединительной ткани**

Избыточный синтез коллагена является важнейшим патогенетическим фактором при циррозе печени. Для подавления его образования применяют колхицин, метадоксил, Д-пеницилламин и некоторые другие ЛС, эффективность которых пока проблематична.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 3-х томах. Под общей редакцией Ф.И.Комарова. Т.3. – Издательство «Медицина», 1991. – 530 с.

2. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. – Руководство для врачей. – СПб: Издательство «Фолиант», 2001. – 736 с.

3. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. – М.: «Триада-Х», 2002. – 136 с.

4. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни: Руководство к практическим занятиям. – 2-ое изд. Доп. – М.: «Медицина», 1989. – 448 с.

5. Окроков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. Руководство: В 3 т. Т.1. – Мн.: «Выш. школа», Белмедкнига, 1995. – 522 с.

6. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения: Выпуск 4: Лекарственные средства, применяемые в гастроэнтерологии. – М.: РЦ «Фармамединфо», 1998. – 246 с.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 томах. Т.1 и 2. – Изд. 13-ое, новое. – Харьков: Торсинг, 1998. – 560 и 592 с.